

肠道微生物群、血液代谢物与药物抗抑郁效应的因果关系研究[△]

娄琳琳*, 施玲怡, 周湘君, 蒋颖, 朱浩浩[#](江南大学附属精神卫生中心普通精神科, 江苏无锡 214151)

中图分类号 R971+4;R749 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)06-0770-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.06.13



摘要 **目的** 从遗传学角度探究肠道微生物群、血液代谢物与抗抑郁效应之间的因果关系,并评估血液代谢物在其中可能发挥的中介作用。**方法** 采用双样本孟德尔随机化(MR)分析,基于4个大规模的肠道微生物组全基因组关联研究(GWAS)数据集和2个血液代谢物GWAS数据集,以逆方差加权法作为主要分析方法,评估肠道微生物群、血液代谢物与抗抑郁效应之间的因果关系,通过多种敏感性分析评估结果的稳健性、遗传异质性与水平多效性,并采用错误发现率(FDR)校正多重假设检验带来的I型错误。通过MR中介分析评价血液代谢物的中介效应。**结果** 嗜胆菌属菌种与抗抑郁治疗有效呈显著负相关($P=8.030\times 10^{-5}$, FDR校正后 $P=0.033$),而拟杆菌目菌科与抗抑郁治疗有效呈显著正相关($P=3.275\times 10^{-4}$, FDR校正后 $P=0.034$);筛选出百余个与抗抑郁效应相关的血液代谢物,但经FDR校正后显示,均无显著因果关系;血液代谢物在“肠道微生物群-血液代谢物-抗抑郁效应”路径中的中介效应比值的 P 均大于0.05。**结论** 嗜胆菌属菌种可能是抗抑郁效应的危险性因素,拟杆菌目菌科则可能是抗抑郁效应的保护性因素。血液代谢物与抗抑郁效应的相关性不强,且尚无遗传学证据表明血液代谢物可在肠道微生物群与抗抑郁效应之间发挥关键中介作用。

关键词 肠道微生物群;血液代谢物;抗抑郁效应;孟德尔随机化分析;中介分析

Study on the causal relationship between gut microbiota, blood metabolites and antidepressant treatment response

LOU Linlin, SHI Lingyi, ZHOU Xiangjun, JIANG Ying, ZHU Haohao (Dept. of General Psychiatry, the Affiliated Mental Health Center of Jiangnan University, Jiangsu Wuxi 214151, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the causal relationships between gut microbiota, blood metabolites and antidepressant treatment response from a genetic perspective, and to assess the potential mediating role of blood metabolites. **METHODS** This study utilized a two-sample Mendelian randomization (MR) design. Exposure data were derived from four large-scale gut microbiome genome-wide association study (GWAS) datasets and two blood metabolite GWAS datasets. The inverse variance weighted method was used as the primary method to evaluate the causal relationships between gut microbiota, blood metabolites and antidepressant effects. The robustness, heterogeneity and horizontal pleiotropy of the results were evaluated through various sensitivity analyses. Additionally, the false discovery rate (FDR) was applied to correct type I errors caused by multiple hypothesis testing. Finally, MR mediation analysis was conducted to test the potential mediating effect of blood metabolites. **RESULTS** The *s_Bifidophila* was negatively associated with the effectiveness of antidepressant treatment ($P=8.030\times 10^{-5}$, then $P=0.033$ after FDR correction), and the *f_Bacteroidales* was positively associated with the effectiveness of antidepressant treatment ($P=3.275\times 10^{-4}$, then $P=0.034$ after FDR correction). Over a hundred blood metabolites were also screened out as being associated with antidepressant response, but after FDR correction, no significant causal relationship was observed. The P value of the mediation effect proportion of blood metabolites in the “gut microbiota-blood metabolites-antidepressant efficacy” pathway was greater than 0.05. **CONCLUSIONS** The *s_Bifidophila* may represent a risk factor for antidepressant effects, whereas the *f_Bacteroidales* may serve as a protective factor for antidepressant effects. The correlation between blood metabolites and

antidepressant efficacy is not strong, and no genetic evidence is found to support that the investigated blood metabolites play a key mediating role between the gut microbiota and antidepressant response.

KEYWORDS gut microbiota; blood metabolites; antidepressant response; Mendelian randomization analysis; mediation analysis

[△] 基金项目 国家自然科学基金面上项目(No.82571738);江苏省自然科学基金面上项目(No.BK20251755)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:精神病学。E-mail: 17551303047@163.com

[#] 通信作者 副教授,硕士生导师,博士。研究方向:精神病学。E-mail: zhuhh@jiangnan.edu.cn

抑郁症是全球范围内导致残疾的主要原因之一,患者治疗应答存在明显的个体差异,并受遗传、环境、心理及社会等多方面因素的共同影响^[1]。肠道微生物群作为人体重要的“虚拟器官”,其组成和功能的失调被认为是影响抗抑郁治疗效果的关键因素之一^[2-3]。研究表明,特定肠道微生物可通过产生神经活性物质或调节免疫炎症通路来影响中枢神经系统功能^[4];与此同时,血液代谢物作为肠道微生物代谢活动的重要下游产物,是机体生理状态的重要反映,能在肠道微生物与大脑之间的信号传递过程中发挥关键介导作用^[5]。已有证据证实,部分血液代谢物表达的变化与抑郁症状及药物治疗效果相关^[6],提示其可能作为中介因素,介导肠道微生物对药物抗抑郁效应的影响。

然而,目前大多数相关证据来源于观察性研究,难以明确“肠道微生物群-血液代谢物-抗抑郁效应”这一潜在路径的因果关系^[3-4]。为了克服传统观察性研究的局限性,孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)分析应运而生。该方法以遗传变异作为工具变量来推断暴露因素与结局指标之间的因果关系。由于基因型在受孕时即已确定,且通常不受后天环境因素的干扰,MR分析能有效避免反向因果关系和混杂因素的干扰,为因果推断提供了更为可靠的遗传学证据^[7]。基于此,本研究利用大规模遗传数据,系统评估肠道微生物群及其相关血液代谢物与抗抑郁效应的潜在因果关系,并进一步探究血液代谢物能否在其中发挥中介作用,为深入理解抑郁症治疗个体化差异的生物学机制提供参考。

1 数据来源

1.1 肠道微生物群数据来源

本研究纳入4项全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)汇总数据:(1)荷兰微生物组项目(Dutch Microbiome Project, DMP)^[8],包含7 738例欧洲血统参与者;参与者年龄为18~75岁,男女比例接近1:1。该研究纳入了来自一般人群的成年人,排除了患有严重胃肠道疾病或近期使用过抗生素的个体,涉及207个微生物分类单元及205条代谢通路,相关汇总数据可通过GWAS Catalog数据库获取(注册号为GCST90027-446-GCST90027857)。(2)MiBioGen联盟2021年的研究^[9],涵盖24个队列、18 340例以欧洲血统为主的参与者;参与者年龄为40~65岁,总体性别比例均衡。该研究纳入人群多来自社区,涵盖广泛的健康状况,涉及211个微生物分类单元及571万余个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs),相关汇总数据已在GWAS Catalog数据库公开(注册号为

GCST90016-908-GCST90017118)。(3)德国人群肠道微生物组GWAS^[10],整合了来自德国的5个独立队列研究,共计8 956例参与者。各队列研究的人口学特征虽略有差异,但总体以中年人群为主;参与者来源多样,涵盖社区筛查及特定疾病研究的多种背景。该研究对约430种肠道微生物特征进行了遗传关联分析,相关汇总数据已在GWAS Catalog数据库公开(注册号为GCST90011301-GCST90011730)。(4)芬兰FINRISK 2002(FR02)队列研究^[11],纳入5 959例25~74岁的芬兰参与者;样本具有全国代表性,为基于人口的随机样本。该研究对473种肠道微生物特征及约793万个SNPs进行了遗传关联分析,相关汇总数据已在欧洲基因组-表型档案库等平台公开(注册号为GCST90032172-GCST90032644)。

工具变量(SNPs)的选择标准:(1)具全基因组显著性($P < 5 \times 10^{-8}$);(2)无连锁不平衡($R^2 < 0.001$,遗传距离窗口为10 000 kb);(3)弱工具变量偏差(F 值) > 10 。

1.2 血液代谢物数据来源

本研究纳入2项GWAS汇总数据:(1)由Karjalainen团队于2024年发表的GWAS^[12],涉及233种代谢物,覆盖来自南亚(5个队列研究)、东亚(1个队列研究)、芬兰(6个队列研究)及非芬兰欧洲人群(21个队列研究)的共计136 016例参与者;参与者年龄涵盖成年至老年阶段,性别比例基本平衡;该研究涉及SNPs超过1 338万个,相关汇总数据已在GWAS Catalog数据库公开(注册号为GCST90301941-GCST90302173)。(2)加拿大老龄化纵向研究(Canadian Longitudinal Study on Aging, CLSA)^[13],包含8 299例45~85岁的中老年参与者,分析了约1 540万个SNPs与1 400种代谢物的关联,其中包括1 091种血液代谢物和309种其他代谢物,相关汇总数据已在GWAS Catalog数据库公开(欧洲血统样本注册号为GCST90199621-90201020;非欧洲血统样本注册号为GCST90201021-90204063)。

1.3 抗抑郁效应数据来源

本研究中,抗抑郁治疗效应的遗传数据来源于精神病基因组学联盟(Psychiatric Genomics Consortium, PGC)发表的研究^[14]。该研究的汇总数据于2021年公开,整合了13个国际队列研究(包括10个针对欧洲血统和3个针对东亚血统的研究)。由于东亚数据有限,该研究仅分析了欧洲数据,共涉及5 151例达到治疗缓解的参与者和5 218例获得临床改善的参与者。参与者以成人为主,女性占比略高,均来自国际多中心临床试验或观察性研究,主要临床诊断为重度抑郁障碍。

2 数据处理

采用双样本MR分析检测肠道微生物群及其相关血液代谢物与抗抑郁效应的潜在因果关系。以逆方差加权(inverse variance weighted, IVW)法作为固定效应模型下的主要分析方法,结果以优势比(odds ratio, OR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)表示(OR值>1表示正相关,OR值<1表示负相关)。考虑到IVW法易受多效性因素的影响,本研究同时采用MR Egger回归、加权中位数法和加权众数法作为补充(当IVW法的 $P<0.05$,且与MR Egger回归、加权中位数法和加权众数法的分析结果趋势一致时,判定具有统计学意义的因果关系成立)。

通过遗传异质性和水平多效性评估结果敏感性:采用Cochran's Q 检验评估SNPs之间的遗传异质性,若 $P<0.05$ (显著异质性),采用随机效应模型,反之($P>0.05$,无异质性)则采用固定效应模型。采用MR Egger回归法检验水平多效性, $P>0.05$ 表明不存在显著的水平多效性。

采用MR-PRESSO法识别并剔除可能造成多效性的异常SNPs,以校正潜在混杂因素;采用留一法分析,即逐一排除单个SNP后重新进行MR分析,以评估结果的稳健性。采用错误发现率(false discovery rate, FDR)校正多重假设检验带来的I型错误,校正后 $P(\text{pFDR})<0.05$ 即表示具有统计学意义的因果关系成立。

对上述双样本MR分析所发现的与抗抑郁效应具有显著因果关系的肠道微生物群和血液代谢物进行MR中介分析。中介效应比值按下式计算:中介效应比值= $\beta_1 \times \beta_2 / \beta_{\text{all}}$ (式中, β_{all} 为肠道微生物群对抗抑郁效应的总因果效应, β_1 为肠道微生物群对血液代谢物的效应, β_2 为血液代谢物对抗抑郁效应的效应), $P<0.05$ 表明中介效应具有统计学意义。

3 结果

本研究中,MR Egger回归、加权中位数法、加权众数法所得结果的趋势与IVW法一致,支持主要分析结果的稳健性(详细分析数据略)。

3.1 肠道微生物群与抗抑郁效应的双样本MR分析

3.1.1 基于DMP数据

从DMP数据中共鉴定出与抗抑郁治疗有效相关的9个肠道微生物群($P<0.05$),其中别样普雷沃氏菌属菌种(*s_Paraprevotella*)、瘤胃球菌科菌种(*s_Ruminococcaceae*)、普雷沃氏菌科(*f_Prevotellaceae*)与抗抑郁治疗有效呈显著正相关;而嗜胆菌属菌种(*s_Bilophila*)、真杆菌属菌种(*s_Eubacterium*)、梭菌属菌种(*s_Clostridium*)等

6个肠道微生物群与抗抑郁治疗有效呈显著负相关。另外,还鉴定出与抗抑郁治疗无效相关的14个肠道微生物群($P<0.05$),其中嗜胆菌属菌种、链球菌科(*f_Streptococcaceae*)、布劳特氏菌属(*g_Blautia*)等8个肠道微生物群与抗抑郁治疗无效呈显著正相关,而瘤胃球菌科菌属(*g_Ruminococcaceae*)、瘤胃球菌科菌种、普雷沃氏菌科等6个肠道微生物群与抗抑郁治疗无效呈显著负相关。结果见图1。经FDR校正后显示,仅嗜胆菌属菌种与抑郁症治疗有效呈显著负相关($\text{pFDR}=0.033$)。

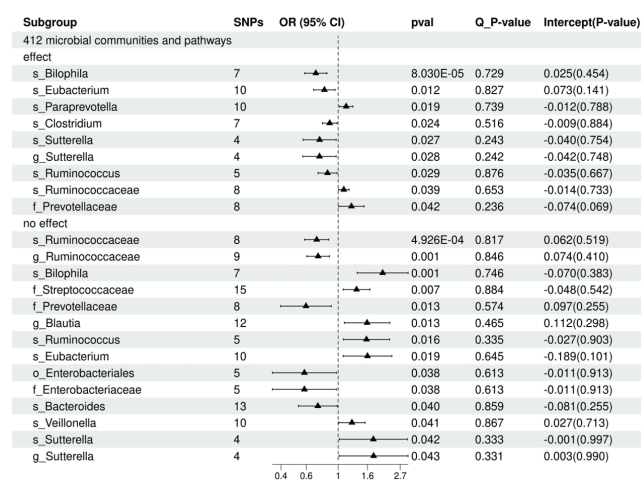


图1 与抗抑郁效应具有显著因果关系的肠道微生物群(基于DMP数据)

3.1.2 基于MiBioGen联盟数据

从MiBioGen联盟数据中共鉴定出与抗抑郁治疗有效相关的8个肠道微生物群($P<0.05$),其中拟杆菌目菌科(*f_Bacteroidales*)、毛螺菌科菌属(*g_Lachnospiraceae*)、红螺菌目(*o_Rhodospirillales*)等5个肠道微生物群与抗抑郁治疗有效呈显著正相关;而普雷沃氏菌属(*g_Prevotella*)、变形菌门(*p_Proteobacteria*)、柔膜菌目(*o_Mollicutes*)与抗抑郁治疗有效呈显著负相关。另外,还鉴定出与抗抑郁治疗无效相关的7个肠道微生物群($P<0.05$),其中萨特氏菌属(*g_Sutterella*)、短真杆菌群(*g_Eubacterium brachy group*)、变形菌门(*p_Proteobacteria*)等4个肠道微生物群与抗抑郁治疗无效呈显著正相关;而丹毒丝菌科菌属(*g_Erysipelotrichaceae*)、毛梭菌属(*g_Lachnoclostridium*)、放线菌纲(*c_Actinobacteria*)与抗抑郁治疗无效呈显著负相关。结果见图2。经FDR校正后显示,仅拟杆菌目菌科与抗抑郁治疗有效呈显著正相关($\text{pFDR}=0.034$)。

3.1.3 基于德国人群数据

从德国人群数据中共鉴定出与抗抑郁治疗有效相关的25个肠道微生物群($P<0.05$),其中TestASV_27(瘤胃球菌科Ruminococcaceae)、OTU99_123(产琥珀酸

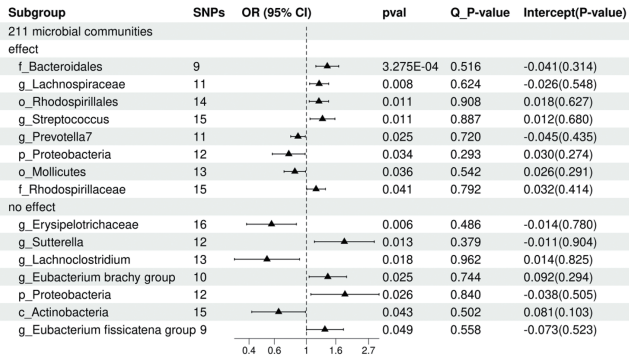


图2 与抗抑郁效应具有显著因果关系的肠道微生物群 (基于MiBioGen联盟数据)

菌属 *Phascolarctobacterium*)、TestASV_5(拟杆菌属 *Bacteroides*)等9个肠道微生物群与抗抑郁治疗有效呈显著正相关;而TestASV_39(拟杆菌属 *Bacteroides*)、OTU97_86(产琥珀酸菌属 *Phascolarctobacterium*)、OTU97_109(别样普雷沃氏菌属 *Paraprevotella*)等16个肠道微生物群与抗抑郁治疗有效呈显著负相关。结果见图3。经FDR校正后显示,以上肠道微生物群与抗抑郁治疗有效均无显著因果关系。

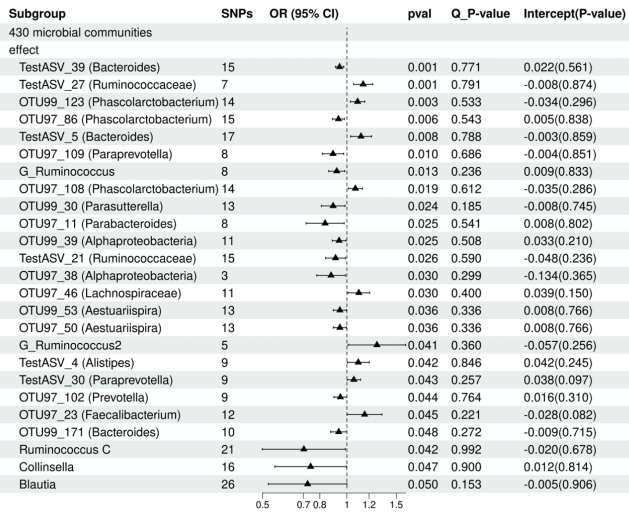


图3 与抗抑郁效应(有效)具有显著因果关系的肠道微生物群 (基于德国人群数据)

另外,本研究还鉴定出与抗抑郁治疗无效相关的19个肠道微生物群($P<0.05$),其中OTU97_11(别样拟杆菌属 *Parabacteroides*)、TestASV_39(拟杆菌属 *Bacteroides*)、OTU97_106(瘤胃球菌科 *Ruminococcaceae*)等8个肠道微生物群与抗抑郁治疗无效呈显著正相关;而TestASV_27(瘤胃球菌科 *Ruminococcaceae*)、OTU97_27(拟杆菌属 *Bacteroides*)、TestASV_5(拟杆菌属 *Bacteroides*)等11个肠道微生物群与抗抑郁治疗无效呈显著负相关。结果见图4。经FDR校正后显示,以上肠道微生物群与抗抑郁治疗无效均无显著因果关系。

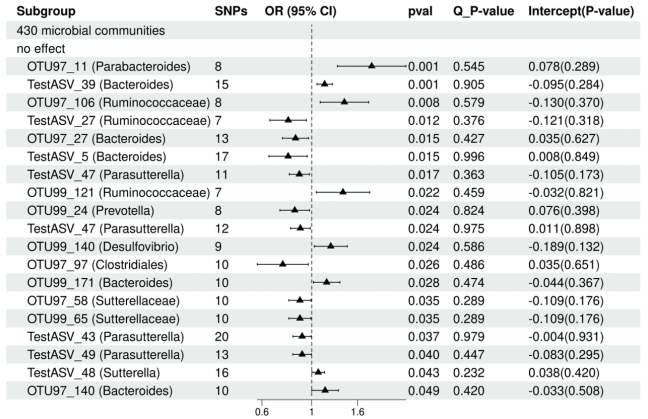


图4 与抗抑郁效应(无效)具有显著因果关系的肠道微生物群 (基于德国人群数据)

3.1.4 基于芬兰FR02队列数据

从芬兰FR02队列数据中共鉴定出与抗抑郁治疗有效相关的20个肠道微生物群($P<0.05$),其中斯氏菌属 (*Stappia abundance*)、别样拟杆菌属 (*Parabacteroides*)、双歧杆菌科 (*Bifidobacteriaceae*)等11个肠道微生物群与抗抑郁治疗有效呈显著正相关;而汉氏布劳特氏菌 (*Blautia hanseni*)、普雷沃氏菌属 (*Prevotella*)、固氮根瘤菌属 (*Azorhizobium*)等9个肠道微生物群与抗抑郁治疗有效呈显著负相关。结果见图5。经FDR校正后显示,以上肠道微生物群与抗抑郁治疗有效均无显著因果关系。

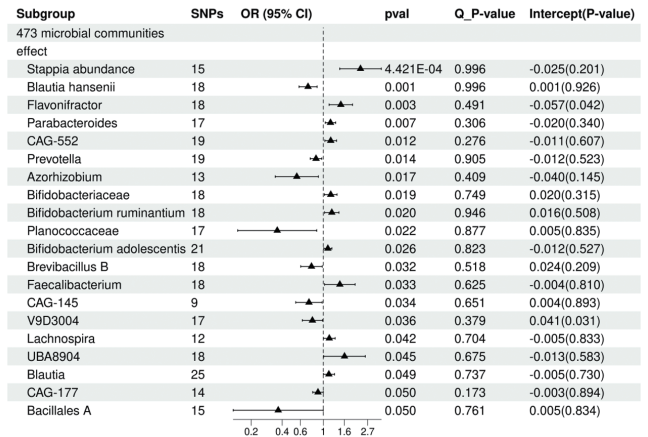


图5 与抗抑郁效应(有效)具有显著因果关系的肠道微生物群 (基于芬兰FR02队列研究数据)

另外,本研究还鉴定出与抗抑郁治疗无效相关的25个肠道微生物群($P<0.05$),其中螺杆菌属 (*Helicobacter*)、荒漠细菌门 (*Eremiobacterota*)、马氏肠单胞菌 (*Intestinimonas massiliensis*)等11个肠道微生物群与抗抑郁治疗无效呈显著正相关;而克雷伯氏菌A分支 (*Klebsiella A*)、肠球菌科 (*Enterococcaceae*)、毛螺菌属 (*Lachnospira*)等14个肠道微生物群与抗抑郁治疗无效呈显著负相关。结果见图6。经FDR校正后显示,以上肠道微生物群与抗抑郁治疗无效均无显著因果关系。

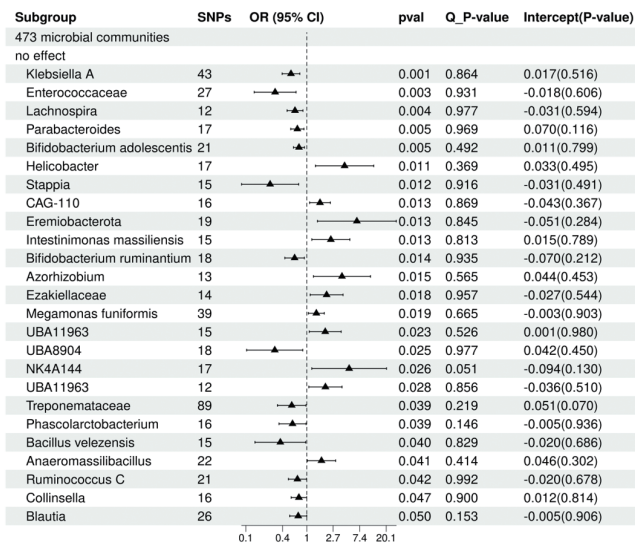


图6 与抗抑郁效应(无效)具有显著因果关系的肠道微生物群(基于芬兰FR02队列研究数据)

3.2 人类血液代谢物与抗抑郁效应的双样本MR分析

3.2.1 基于Karjalainen团队发表的数据

从Karjalainen团队发表的数据中鉴定出与抗抑郁治疗有效相关的血液代谢物3个,分别为乳酸、丙氨酸、丙酮酸,三者与抗抑郁治疗有效呈显著正相关($P < 0.05$);与治疗无效相关的血液代谢物3个,分别为酮酸、丙氨酸、亮氨酸,三者与抗抑郁治疗无效呈显著负相关($P < 0.05$)。经FDR校正后显示,以上血液代谢物与抗抑郁效应均无显著因果关系。

3.2.2 基于CLSA数据

从CLSA中鉴定出与抗抑郁治疗有效相关的血液代谢物55个,包括硫酸表雄酮、3,7-二甲基尿酸及香草乳酸等($P < 0.05$);与治疗无效相关的血液代谢物44个,包括N-乙酰酪氨酸、N-乙酰甲硫氨酸、谷氨酸及高水苏碱等($P < 0.05$),具体结果可扫描本文首页二维码查看“增强出版”板块中的附图1、附图2。经FDR校正后显示,以上血液代谢物与抗抑郁效应均无显著因果关系。

3.3 血液代谢物的中介效应分析

在所检验的“肠道微生物群-血液代谢物-抗抑郁效应”路径中,血液代谢物的中介效应均未达到统计学显著性(P 均大于0.05)。

4 讨论

4.1 肠道微生物群对抗抑郁效应的影响

本研究从遗传学角度证实,嗜胆菌属菌种和拟杆菌目菌科分别与抗抑郁治疗有效存在显著的负向和正向因果关系。嗜胆菌属菌种是一类在高饱和和脂肪饮食下增殖的微生物,已知其代谢产物具有促炎特性,并能损害肠道屏障功能^[15]。本研究结果与其促炎属性一致,提

示其可能通过加剧全身或神经炎症来削弱抗抑郁药物的疗效^[16]。相反,拟杆菌目包含许多能够发酵膳食纤维以产生短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)的菌群^[17]。SCFAs已被证实具有抗炎、维持肠道屏障完整性和促进脑源性神经营养因子表达的作用,这些机制均与抗抑郁效应密切相关^[18]。因此,拟杆菌目可能通过增加有益SCFAs的生成来促进药物抗抑郁作用的发挥。

4.2 血液代谢物对抗抑郁效应的影响

本研究在血液代谢物分析中发现了百余种与抗抑郁效应相关的代谢物,如乳酸、谷氨酸、丙酮酸及一些激素代谢物等。这些代谢物本身是神经活动、能量代谢和内分泌调节的关键分子:例如,谷氨酸属兴奋性神经递质,其表达紊乱是抑郁症发生的重要机制,也是药物作用的重要靶点^[19];乳酸不仅是能量底物,而且可作为信号分子以影响神经可塑性^[20]。然而,经FDR校正后发现,上述所有代谢物均与抗抑郁效应不显著相关,且MR中介分析未能证实这些血液代谢物在肠道微生物群与抗抑郁效应之间的关键中介作用。这一结果提示,仅依赖单一血液代谢物作为抗抑郁疗效预测标志物的可靠性有限,这些代谢物水平的变化可能是更下游的效应表现或是与其他生理过程并行发生的现象。由此可见,肠道微生物群影响抗抑郁效应的机制可能不完全依赖血液代谢物,而是可通过迷走神经等肠神经通路直接向大脑发送信号^[21];亦可在肠道局部合成神经活性物质,直接作用于肠神经系统,或通过门脉系统产生局部生物学效应^[22]。

4.3 肠道微生物群、血液代谢物与抗抑郁效应的综合分析

本研究发现,嗜胆菌属菌种可能是抗抑郁效应的危险性因素,而拟杆菌目菌科则可能是抗抑郁效应的保护性因素;血液代谢物与抗抑郁效应的相关性不强,且尚无遗传学证据表明血液代谢物可在肠道微生物群与抗抑郁效应之间发挥关键中介作用。

4.4 研究局限性及展望

本研究的局限性包括:(1)主要数据源于欧洲人群,故所得结论需在其他人中进行验证;(2)MR分析虽能控制多数混杂因素,但难以完全排除所有潜在混杂因素(如复杂饮食结构)的干扰;(3)工具变量强度限制可能影响对弱效应的检测能力;(4)中介分析结果为阴性,需谨慎解读,不排除其他未检出血液代谢物或血液代谢物在更复杂通路中发挥中介作用的可能性。未来研究应在前瞻性临床队列中开展,通过整合纵向宏基因组、肠道局部代谢组、免疫组学和神经影像学数据,在个体层

面上动态验证并深入阐释肠道微生物群调控抗抑郁治疗效应的潜在分子与生物学机制。

参考文献

[1] SHEU Y H, MAGDAMO C, MILLER M, et al. AI-assisted prediction of differential response to antidepressant classes using electronic health records[J]. NPJ Digit Med, 2023, 6:73.

[2] BORGIANI G, POSSIDENTE C, FABBRI C, et al. The bidirectional interaction between antidepressants and the gut microbiota: are there implications for treatment response? [J]. Int Clin Psychopharmacol, 2025, 40(1):3-26.

[3] GAO M X, TU H W, LIU P H, et al. Association analysis of gut microbiota and efficacy of SSRIs antidepressants in patients with major depressive disorder[J]. J Affect Disord, 2023, 330:40-47.

[4] JIANG Y, QU Y C, SHI L Y, et al. The role of gut microbiota and metabolomic pathways in modulating the efficacy of SSRIs for major depressive disorder[J]. Transl Psychiatry, 2024, 14(1):493.

[5] JIANG Y, SHI L Y, QU Y C, et al. Multi-omics analysis reveals mechanisms of FMT in enhancing antidepressant effects of SSRIs[J]. Brain Behav Immun, 2025, 126:176-188.

[6] WANG Y P, ZHOU J J, YE J B, et al. Multi-omics reveal microbial determinants impacting the treatment outcome of antidepressants in major depressive disorder[J]. Microbiome, 2023, 11(1):195.

[7] LIU Y Q, XU F Y, LV Z Y, et al. Causal relationship between PM_{2.5} exposure and population-level antidepressant medication use: a Mendelian randomization study using GWAS data from multi-biobank[J]. Environ Res, 2025, 283:122192.

[8] LOPERA-MAYA E A, KURILSHIKOV A, VAN DER GRAAF A, et al. Effect of host genetics on the gut microbiome in 7 738 participants of the Dutch Microbiome Project[J]. Nat Genet, 2022, 54(2):143-151.

[9] KURILSHIKOV A, MEDINA-GOMEZ C, BACIGALUPE R, et al. Large-scale association analyses identify host factors influencing human gut microbiome composition[J]. Nat Genet, 2021, 53(2):156-165.

[10] RÜHLEMANN M C, HERMES B M, BANG C, et al. Genome-wide association study in 8 956 German individuals identifies influence of ABO histo-blood groups on gut microbiome[J]. Nat Genet, 2021, 53(2):147-155.

[11] QIN Y W, HAVULINNA A S, LIU Y, et al. Combined effects of host genetics and diet on human gut microbiota

and incident disease in a single population cohort[J]. Nat Genet, 2022, 54(2):134-142.

[12] KARJALAINEN M K, KARTHIKEYAN S, OLIVER-WILLIAMS C, et al. Genome-wide characterization of circulating metabolic biomarkers[J]. Nature, 2024, 628(8006):130-138.

[13] CHEN Y H, LU T Y, PETTERSSON-KYMMER U, et al. Genomic atlas of the plasma metabolome prioritizes metabolites implicated in human diseases[J]. Nat Genet, 2023, 55(1):44-53.

[14] PAIN O, HODGSON K, TRUBETSKOY V, et al. Identifying the common genetic basis of antidepressant response [J]. Biol Psychiatry Glob Open Sci, 2022, 2(2):115-126.

[15] YOSHIDA C, HAGIHARA M, AZUMA R, et al. Lipoproteins from *Bilophila wadsworthia* cell wall induce innate immune responses through Toll-like receptor 2[J]. Anaerobe, 2025, 96:103001.

[16] SAYAVEDRA L, YASIR M, GOLDSOHN A, et al. Bacterial microcompartments and energy metabolism drive gut colonization by *Bilophila wadsworthia*[J]. Nat Commun, 2025, 16(1):5049.

[17] LIU J N, BAI Y, LIU F, et al. Rumen microbial predictors for short-chain fatty acid levels and the grass-fed regimen in Angus cattle[J]. Animals, 2022, 12(21):2995.

[18] HUANG M N, HE Y Y, TIAN L, et al. Gut microbiota-SCFAs-brain axis associated with the antidepressant activity of berberine in CUMS rats[J]. J Affect Disord, 2023, 325:141-150.

[19] HETTEMA J M, AN S S, NEALE M C, et al. Association between glutamic acid decarboxylase genes and anxiety disorders, major depression, and neuroticism[J]. Mol Psychiatry, 2006, 11(8):752-762.

[20] HUANG Z H, ZHANG Y L, ZHOU R X, et al. Lactate as potential mediators for exercise-induced positive effects on neuroplasticity and cerebrovascular plasticity[J]. Front Physiol, 2021, 12:656455.

[21] HAN Y M, WANG B Y, GAO H, et al. Vagus nerve and underlying impact on the gut microbiota-brain axis in behavior and neurodegenerative diseases[J]. J Inflamm Res, 2022, 15:6213-6230.

[22] DI J X, XIE S Q, SHEN J X, et al. Arecoline triggers psychostimulant responses by modulating the intestinal microbiota to influence neurotransmitter levels and digestive enzyme activity[J]. Pharmaceuticals, 2025, 18(6):794.

(收稿日期:2025-11-10 修回日期:2026-03-06)

(编辑:邹丽娟)